



红外及太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究进展

薄文斐 车嵘 孔磊 张明洁 张晓波

Research progress of biological effects of cell membrane under infrared and terahertz irradiation

Bo Wen-Fei Che Rong Kong Lei Zhang Ming-Jie Zhang Xiao-Bo

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 248707 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20212030

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20212030>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

专题: 太赫兹生物物理

红外及太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究进展

薄文斐[†] 车嵘[‡] 孔磊 张明洁 张晓波

(国防科技大学信息通信学院, 西安 710106)

(2021年11月1日收到; 2021年12月8日收到修改稿)

太赫兹电磁波辐照, 包括其短波段红外波辐照, 因具有无创和非电离特性在生物科学中展现出广泛和重要的应用前景. 细胞膜是生物细胞保持完整性和内稳态的重要生物屏障, 也是太赫兹辐照时电磁场首先作用到的细胞结构, 细胞膜对电磁场的响应是大部分太赫兹生物效应产生的机理. 本文首先论述了太赫兹辐照应用的安全性及其在生命医药、神经调节以及人工智能领域中应用的新前景, 然后从太赫兹电磁辐照下磷脂膜的介电响应特性、细胞膜离子通道蛋白的离子跨膜运输、磷脂膜上大分子及离子的跨膜运输、以及太赫兹辐照下细胞膜生物效应的潜在应用和作用四方面, 对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应领域的研究发展进行系统论述, 同时介绍了太赫兹电磁辐照时能够开启细胞膜上压控钙离子通道、压控钾离子通道和主动运输的钙离子通道、以及在磷脂膜上产生亲水孔等科学发现. 最后, 总结并展望了太赫兹辐照下细胞膜生物效应研究的努力方向.

关键词: 红外及太赫兹辐照生物效应, 膜离子通道蛋白, 电磁场相互作用, 物质跨膜运输

PACS: 87.50.U-, 87.50.uj, 87.64.km, 87.16.dp

DOI: 10.7498/aps.70.20212030

1 引言

太赫兹 (THz) 科学与技术 在通信、环境监测、生物成像、新一代信息技术 (information technology, IT) 产业和国防等诸多领域具有重要的应用价值, 被誉为“改变未来世界的十大技术之一”^[1-7]. 太赫兹科学与技术得到广泛应用与研究的同时引发了人们对太赫兹电磁辐照的安全性思考^[5,8], 太赫兹辐照的生物效应研究应运而生^[9,10]. 近些年, 太赫兹生物效应研究的深入发展已经揭示出太赫兹电磁辐照能够非接触式地调节生物活动及功能^[11-20], 在生命医药^[11-13,15,21]、神经调节^[14,19,20,22,23]、以及人工智能^[24,25]等重要领域展现出新的重要科学和应用价值.

太赫兹辐照的电磁波段介于微波与红外波段之间, 在长波段与毫米波相重合, 在短波段与红外光

相重合^[1,2], 通常指 0.1—10 THz 范围的波段^[1,2,26], 也有指 0.3—10 THz 范围的波段^[27]. 生物神经信号的物理场最可能的波段在 THz 到百 THz, 在生物神经系统物理机理的研究中, 将 0.5—100 THz 的波段称为广义太赫兹波段^[24,28], 相关的研究也称为太赫兹生物学^[28], 在基于量子理论的振动模型研究说明, 蛋白质等生物分子中一些原子基团化学键的伸缩振动频率在 10^{12} — 10^{14} Hz^[29], 这一波段范围就在广义太赫兹波段内. 另外, 在太赫兹辐射与检测中, 也有研究将亚太赫兹到 100 THz 之间的电磁波称为超宽带太赫兹电磁波^[30]. 因而, 本文将传统太赫兹波段 (0.1—10 THz) 和广义太赫兹波段 (0.5—100 THz) 均作为太赫兹电磁波的波段范围 (0.1—100 THz).

太赫兹电磁辐照应用的安全性体现在太赫兹电磁辐照的非电离特性, 因为太赫兹光子能量远低于各种化学键的键能, 所以不会对生物体、组织、

[†] 通信作者. E-mail: bowf@foxmail.com

[‡] 通信作者. E-mail: anion007@126.com

细胞及生物分子产生有害电离^[2]. 研究者们对生物体的眼睛和皮肤进行太赫兹辐照的实验研究, 发现 nW/cm^2 , $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 甚至 mW/cm^2 量级功率的太赫兹电磁场, 在辐照较长时间 (几分钟到几十分钟) 时不会对眼睛角膜组织、晶状体细胞、视网膜神经节细胞和皮肤成纤维细胞产生有害的生物损伤. 当活兔的有破裂眼角膜在 $2.5\text{--}68.8\text{ nW}/\text{cm}^2$ 功率、 $0.1\text{--}1.8\text{ THz}$ 频率的电磁场下辐照 5 min 时, 兔眼的正常生物功能没有受到影响, 并且角膜组织的上皮细胞再生上皮化过程得到改善^[31]; 人体角膜上皮细胞系和晶状体细胞系在 $5\text{ mW}/\text{cm}^2$ 功率、 0.12 THz 频率的电磁场下辐照 24 h , 检测这些细胞的基因毒性、形态学变化和热应激蛋白表达情况, 发现采用的太赫兹电磁场本身没有对人眼的细胞产生有害损伤^[32]; 视网膜神经节细胞在 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 量级辐照功率、 $0.1\text{--}2.0\text{ THz}$ 频率的电磁场下辐照 $5\text{--}40\text{ min}$, 发现细胞的凋亡率在辐照后 $0\text{--}12\text{ h}$ 相比未辐照时显著下降, 说明太赫兹电磁辐照没有对视网膜神经节细胞产生有害损伤, 反而会抑制神经节细胞在不利的环境下发生凋亡^[10]; 当成人的皮肤成纤维细胞在 $84.8\text{ mW}/\text{cm}^2$ 功率、 2.52 THz 频率的电磁场下辐照 $5\text{--}80\text{ min}$ 时, 所有辐照组中超过 95% 的细胞在辐照后 24 h 仍然存活, 在脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 损伤通路相关基因的转录激活检测中也没有出现 DNA 修复基因的转录水平上调, 说明太赫兹电磁辐照中没有产生 DNA 以及皮肤细胞的有害损伤^[33,34]. 另外, 53.53 THz 电磁波 ($5.6\text{ }\mu\text{m}$ 中红外波) 对斑马鱼和小鼠脑皮层的电磁辐照研究中也表现出无创的辐照特性^[19,20]. 生物体的眼睛、皮肤和头颅是与外界环境直接接触的器官, 太赫兹电磁辐照没有对眼睛、皮肤和脑皮层产生有害的生物损伤从一个方面印证了太赫兹辐照应用的安全性.

值得一提的是, 当太赫兹电磁强度或者辐照剂量增加到足够大时, 也会产生一定的损伤. 在成人皮肤成纤维细胞和人体 Jurkat 细胞系的实验研究中, 发现当太赫兹辐照的功率增大到 $227\text{ mW}/\text{cm}^2$ 的高强度时, 皮肤细胞的少数特定基因表达出现上调, 同时 Jurkat 悬浮细胞在辐照 12 s 后出现细胞死亡迹象, 细胞死亡率在辐照 40 min 时接近 80% , 并且研究者们指出 Jurkat 细胞的致死原因可能与高强度太赫兹辐照引起的高温脱水干燥、或者炎症细胞因子坏死及凋亡过程等有关^[35]. 在大鼠胶质

细胞系的实验研究中, 在平均功率为 $3.2\text{ mW}/\text{cm}^2$ 、频率为 $0.12\text{--}0.18\text{ THz}$ 的连续波电磁辐照下, 辐照 1 min 时细胞凋亡数目增加 1.5 倍, 辐照 3 min 时细胞凋亡数目再次翻倍^[36]. 在生物组织层面, 研究者们将潮湿的仿羚羊皮布在 $0.1\text{--}1\text{ THz}$ 频率的电磁场下辐照 2 s , 利用传统损伤指数判定方法和概率分析技术, 发现能够引起生物组织损伤的最小辐照功率需高达 $7.16\text{ W}/\text{cm}^2$, 这也从另一个方面说明了太赫兹辐照应用的安全性^[8].

此外, 近年来研究还发现, 太赫兹电磁辐照能够调节生物活动及功能, 产生出促进受损伤生物组织及生命功能的康复、利于心绞痛的治疗等作为生命医药的功能作用. 2005年, Ostrovskiy 等^[11] 采用 0.15 THz 的电磁场对病人受灼伤的部位进行辐照, 发现太赫兹电磁辐照可促使病人的局部灼伤皮肤组织康复. 2015年, Chen 等^[13] 采用 $0.3\text{--}100\text{ THz}$ 的电磁场对手术后大鼠的坐骨神经组织进行辐照, 发现太赫兹电磁辐照加速了大鼠的受损伤坐骨神经组织康复. 2018年, Wei 等^[15] 采样了患有精子活力不足病人的精子细胞, 采用 $0.1\text{--}3\text{ THz}$ 的电磁场辐照, 发现太赫兹电磁辐照 5 min 以上能够显著提升精子活力. 2008年, Kirichuk 等^[12] 采样了接受硝酸异山梨酯药物治疗的、患有不稳定心绞痛病人的全血, 采用 0.24 THz 频率、 $1\text{ mW}/\text{cm}^2$ 功率的太赫兹电磁场进行辐照, 发现辐照后血液的黏稠度下降, 将太赫兹辐照后的硝酸异山梨酯药物加入血液中, 血液的黏稠度进一步下降, 同时血液中红细胞的形变功能增强, 但对红细胞凝聚没有影响, 这无疑有利于不稳定心绞痛疾病的治疗. 同年, Kirichuk 等^[21] 还采用束缚应激的方法使雌性和雄性大鼠产生血小板凝聚功能的异常, 采用 0.15 THz 的电磁场对大鼠辐照, 发现辐照后大鼠的血小板凝聚功能得到完全康复, 且雌性大鼠血小板功能的康复更加显著.

太赫兹电磁辐照亦能够产生非接触式的、无损伤的神经调节作用. 2021年, Liu 等^[19] 采用 $52\text{--}85\text{ THz}$ 波段的电磁波 ($3.5\text{--}5.8\text{ }\mu\text{m}$ 中红外波) 在距离 $70\text{--}300\text{ }\mu\text{m}$ 处对小鼠前额皮层切片的神经细胞以及幼体斑马鱼头部进行电磁辐照, 发现太赫兹电磁波能够对神经放电过程产生增益调制的效应、调节动作电位的波形、以及调节幼体斑马鱼的神经活动产生感觉运动反射行为, 神经调节中没有生物损伤, 调节的作用可逆且不受温度增加的影响.

响,说明该频段的太赫兹电磁辐照可以对神经信号进行非热效应的、非接触式的、可逆的无损伤调节. 同年, Zhang 等^[20]通过开颅方式,经过完整薄颅骨以非创伤的方式,采用 53.53 THz 的电磁波(5.6 μm 中红外波)对小鼠的脑内神经细胞进行辐照,说明了 53.53 THz 的电磁辐照能够引起脑内的特定部位皮层区神经细胞产生放电活动,在脑听觉皮层接受太赫兹辐照后,小鼠的听觉相关学习行为学习速度加快了 50%,证明了太赫兹电磁辐照对神经活动及功能的调节作用.

太赫兹电磁辐照还在脑机接口及人工智能领域展现出重要的科学和应用价值. 当前,脑机接口成为未来人工智能研究的前沿发展方向^[37], 2019 年, Liu 等^[24]研究发现,太赫兹电磁波能够在神经细胞轴突的细胞膜上髓鞘结构中传输,并且在相邻两个髓鞘结构之间的郎飞氏节上得到电磁能量的补充和放大,使得太赫兹电磁波能够通过有髓神经纤维进行神经传输,这在无创脑机接口中具有重要的科学和应用价值. 2021 年,王艳红等^[25]研究神经微管蛋白不同振动模式产生的电磁特性,说明微管振动可在相邻微管间产生强于热噪声的电磁场,并且在太赫兹波段具有众多振动模式,有利于太赫兹波在脑机接口中的应用. 另外,太赫兹电磁辐照对脑神经活动及功能的调节作用^[14,19,20]使得太赫兹生物效应的研究在脑认知科学探索及认知机理的研究、以及类脑人工智能的发展中具有重要的科学价值和实践应用意义.

上述太赫兹电磁辐照在生命医药、神经调节以及人工智能等重要领域中应用的新前景,以及太赫兹辐照应用的安全性,体现于太赫兹生物效应的科学研究. 太赫兹生物效应科学研究的本质是太赫兹电磁波经过生物样品(生物体系统、生物组织、细胞或分子)后对样品的生物性能指标变化的研究^[3],即是研究太赫兹电磁波与生物样品介质的电磁相互作用并揭示其内在机理^[3]. 生物细胞是组成生物组织、生物系统及生物体的基本生命单元,也是产生生物活动和发挥生物功能的基本功能单元^[38],太赫兹辐照下感应到电磁场作用的基本生命单元是生物细胞,根据细胞的组成结构,太赫兹辐照生物细胞时电磁场首先作用到细胞膜上,细胞膜是保护细胞的生物屏障,它将细胞内、外环境隔绝起来,细胞膜的物质跨膜运输功能维持着细胞的基本新陈代谢、内稳态环境以及各种生物活动功能^[38],太

赫兹辐照的生物效应大部分都是太赫兹电磁场与细胞膜相互作用的直接或者间接(次级)效应的结果^[39-41],因而太赫兹电磁场与细胞膜的电磁相互作用及内在机理的研究对实现基于太赫兹生物效应的应用具有重要的意义.

近年来,太赫兹电磁辐照下细胞膜的生物效应的研究成果不断涌现,研究角度也从细胞层面不断向微观深入,达到分子及原子基团层面,但是,现阶段缺乏对该领域研究成果梳理介绍的综述性论文. 本文从太赫兹电磁辐照下细胞膜介电响应的特性,细胞膜上离子通道蛋白的离子跨膜运输,细胞膜上磷脂膜的大分子和离子跨膜运输,以及细胞膜生物效应在生命医药、神经调节、人工智能等重要领域的潜在应用和作用四方面,对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应的研究进展及科学发现进行介绍,并根据现阶段的研究进展,对太赫兹应用中太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究发展和今后努力的方向进行了展望.

2 太赫兹辐照下细胞膜的介电响应特性

神经细胞表面固有振动模式的频率位于太赫兹到远红外频段范围^[42],生物大分子的振动和转动频率以及分子间氢键、范德瓦耳斯力等弱相互作用的振动频率也都处于太赫兹频段范围^[1,4]. 当不同频率的太赫兹电磁波通过细胞膜时,膜上的分子会产生不同的时间延迟以及振动吸收,表现出细胞膜在太赫兹辐照时的介电响应特性,通常也称为细胞膜的太赫兹时域光谱特性. 因为细胞膜的主要组成成分是磷脂分子,基本架构为磷脂双分子层膜结构,所以研究者们通常采用 DOPC, DPPC, DMPC, DMPG 等磷脂分子对太赫兹辐照下细胞膜的介电响应特性进行研究.

2008—2009 年, Paparo 等^[43,44]采用太赫兹时域光谱技术,在 0.2—1.8 THz 的频率范围,对不同水合程度的 DOPC 磷脂双分子层膜以及纯水的介电响应特性进行测量,采用二阶 Debye 弛豫模型对介电响应的特性曲线进行拟合,分析了介电响应中一阶和二阶弛豫时间的参数值,发现水分子结合到磷脂膜上时介电响应的一阶弛豫时间比在体相水时显著减小,因为太赫兹时域光谱的测量方法对水分子的氢键网络高度集体振动模式很灵敏,一阶

弛豫时间与氢键网络中水分子数目强相关,因而他们认为束缚在双层膜中的水分子对氢键网络的高度集体振动模式产生了抑制作用,从而加速了一阶弛豫过程,导致振动模式“蓝移”,在时域上体现为一阶弛豫时间的显著减小,结果还指出水溶液环境中的水分子结合到磷脂膜上,在磷脂膜上形成稀疏分布的“水池”。

2011年, Hishida 和 Tanaka^[45] 采用太赫兹时域光谱技术, 在 0.4—2.7 THz 的频率范围, 对不同水合程度的 DMPC 多层磷脂膜囊的介电响应特性进行测量, 并且结合 X 射线辐照技术对磷脂薄层结构进行观测, 说明在磷脂膜上存在 4—5 个水分子层的长程水合效应, 并说明单层膜上的大部分水分子为结合水, 这些膜上的结合水形成聚合状态。

2017年, 潘亚涛和吕军鸿^[46] 采用 DOPG, DO PC 和 DOPE 这 3 种磷脂分子在水中形成磷脂膜囊 (磷脂膜包覆水滴), 然后采用太赫兹时域光谱技术, 在 0.4—0.8 THz 的频率范围, 对磷脂膜囊水溶液的介电响应特性进行测量, 揭示出磷脂分子的极性头部化学基团的差异会影响膜-水界面的水合状态、以及界面上结合水的分子动力学行为。

研究者们对膜-水界面上结合水分子的特性进一步研究, 发现膜上的结合水可以分为 3 类: 一类为自由水, 它与体相水中水分子的动力学行为只有略微的不同; 第二类为松束缚水, 它比自由水的动力学行为慢一个数量级; 第三类为紧束缚水, 它的动力学行为与磷脂分子的动力学行为相当^[47]。Guo

等^[48] 采用时域有限差分法, 研究了 30—100 THz 电磁波辐照时 DOPC 的水合程度对磷脂膜反射的太赫兹电磁场的影响作用, 图 1 给出了 30 THz 高斯脉冲辐照时在垂直于磷脂膜的方向上的电场分布。Zhu 等^[49] 采用分子动力学仿真的方法, 发现相对较弱的太赫兹电磁辐照能够促使膜上的水通道对结合水的通透性提高近一个数量级, 表现出超通透的特性, 同时有效地抑制了体相水的热效应。此外, Zhu 等^[50] 还发现 31.5 THz 的电磁辐照能够引起结合水分子的共振模式, 使得常温下的结合水分子发生结构相变, 从“冰”态转化为液态状态。

3 太赫兹辐照下细胞膜的物质跨膜运输

细胞膜上分子和离子的跨膜运输维持着细胞的基本新陈代谢、内稳态环境以及各种生物活动功能, 也是细胞与细胞外环境发生物质和能量交换的唯一途径^[38]。对于葡萄糖、氨基酸、水、氧气、二氧化碳等小分子, 它们有些能够通过扩散作用实现跨膜运输, 有些需要借助膜上的运输蛋白完成跨膜运输, 将这些小分子从高浓度一侧运输到低浓度一侧, 这些运输蛋白基本上始终处于开启状态, 属于非门控通道; 而对于生命活动必需的无机盐离子, 其跨膜运输通常需借助于细胞膜上的离子通道蛋白, 并且离子通道蛋白通常处于关闭状态, 即对离子的运输电流几乎为零 (\ll fA), 只有在一些特定情况才开启, 产生对离子跨膜运输的电流

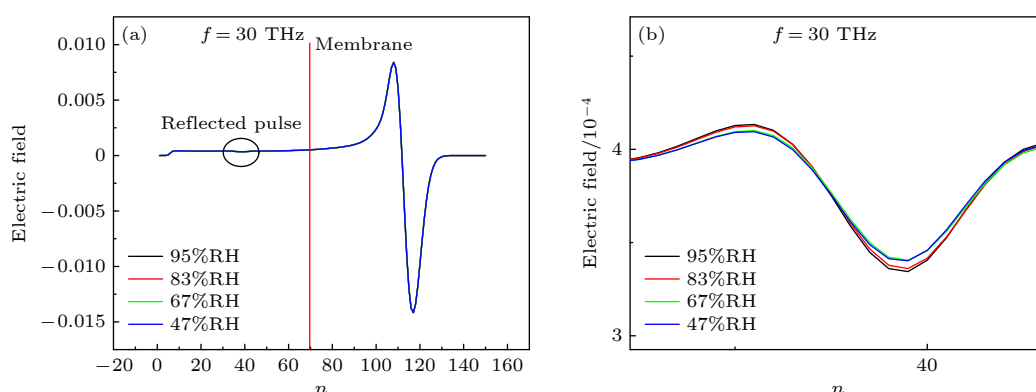


图 1 中心频率为 30 THz 的高斯脉冲垂直辐照 DOPC 磷脂膜时电场的分布 (DOPC 磷脂膜的水合程度分别为 95%, 83%, 67% 和 47%) (a) 不同水合程度的磷脂膜在太赫兹高斯脉冲垂直辐照时电场的分布; (b) 图 (a) 中太赫兹辐照时磷脂膜产生的反射脉冲的电场波形放大图^[48]

Fig. 1. Electric field distribution in the case of DOPC phospholipid membrane irradiated perpendicularly by Gaussian pulse at center frequency of 30 THz. The hydration levels of the DOPC phospholipid membrane are 95%, 83%, 67% and 47%: (a) Electric field distribution in the case of different hydrated phospholipid membrane irradiated perpendicularly by terahertz Gauss pulse; (b) enlarged view of the reflected pulse electric field waveform in panel (a) due to phospholipid membrane under terahertz irradiation^[48].

(fA—pA), 属于门控通道, 当与特定分子基团结合时开启的通道称为配体门控通道, 当膜电位发生变化时开启的通道称为电压门控通道^[38].

太赫兹电磁辐照引起细胞区域中生物电场的分布变化, 从而影响细胞膜上电压门控离子通道的开启和关闭状态, 引起离子的跨膜运输, 离子的跨膜运输会引起细胞的离子浓度改变, 从而可能开启细胞膜主动运输通道等其他种类的离子通道. 另外, 对于一些亲水性的、细胞膜不通透的大分子, 当太赫兹电磁辐照能够在细胞膜上形成亲水性的运输通路时, 也能够引起这些大分子以及各种离子的跨膜运输.

3.1 太赫兹辐照下细胞膜上离子通道蛋白的离子跨膜运输

3.1.1 太赫兹辐照下细胞膜压控钙离子通道的离子跨膜运输

钙离子在生命活动中发挥着重要的作用, 分布在细胞膜上的钙离子电压门控通道, 也称为细胞膜钙离子压控通道或者压控钙离子通道 (voltage-gated calcium channel/voltage-activated calcium channel, VGCC /VACC^[51]), 是神经细胞、肌细胞等细胞中钙离子跨膜运输的主要通道蛋白, 压控钙离子通道将电信号与非电的生命活动关联起来, 在递质释放、激素分泌、心率调节、肌肉收缩和转录等重要的生物活动和功能中发挥着重要的作用^[52].

2017年, Bo等^[14]在电动力学和热力学原理的基础上, 建立神经细胞 (rodent neuroblastoma × glioma hybrid cell, NG108-15 cell) 的单个细胞模

型, 通过对细胞膜上压控钙离子通道和主动运输的钙离子通道进行全细胞建模, 对 2.5 THz 电场脉冲辐照下神经细胞膜上压控钙离子通道的钙离子流进行数值仿真, 结果如图 2 所示, 发现太赫兹辐照能够开启压控钙离子通道, 促进钙离子跨膜内流. 2020年, Bo等^[53]提出了细胞层面的生理离子与太赫兹场之间的电磁相互作用理论, 指出在太赫兹电磁辐照下细胞离子跨膜运输研究中存在的准静磁问题, 以及磁场作用可以忽略的太赫兹频率范围, 并针对准静磁问题中低频太赫兹正弦波辐照下, 电磁辐照的频率、持续时间以及电场强度对压控钙离子通道的钙离子流及其引起的细胞内钙离子浓度的增加量的影响进行研究, 并通过对细胞系统的温度变化数值仿真, 说明了太赫兹电磁辐照开启压控钙离子通道、进而增大细胞内钙离子浓度的效应为非热效应, 同时也指出, 随着辐照时间的持续增大, 细胞系统的温度变化会增大到不可忽略, 随之热效应也会逐渐显著. 同年, Bo等^[18]针对低频太赫兹正弦波辐照中压控钙离子通道开启引起的钙离子流会出现随辐照电场的幅度增大而急剧减小的问题, 即太赫兹辐照对压控钙离子通道的抑制效应, 产生的细胞内钙离子浓度的增加量随辐照电场的幅度增大而先增大后急剧减小的问题, 展开进一步研究, 提出了利用低频太赫兹高斯脉冲对压控钙离子通道的钙离子流进行调控来减小抑制效应的调节方式, 并进行了数值仿真验证, 结果显示, 在低频太赫兹高斯脉冲对钙离子流的调控下 (如图 3(a) 所示), 细胞内钙离子浓度的增加量随电场幅度的变化曲线更加平缓, 极大地减小了正弦波辐照时

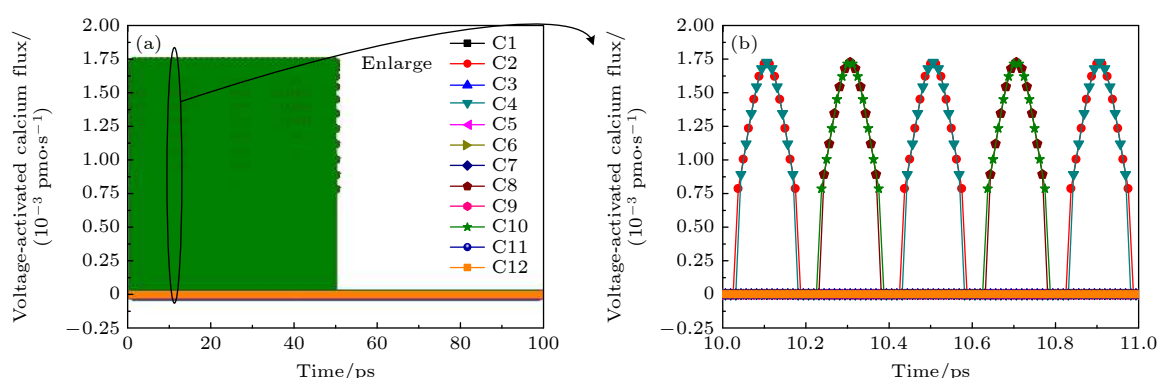


图 2 太赫兹辐照开启细胞膜压控钙离子通道, 产生跨膜运输的钙离子内流 (a) 50 ps 脉冲时间、2.5 THz 频率的太赫兹辐照下细胞膜压控钙离子通道模型 C1, C2, ..., C12 的钙离子流; (b) 图 (a) 中太赫兹辐照期间 1 ps 时间内的放大图^[14]

Fig. 2. Terahertz irradiation activates cell membrane voltage-gated calcium channels, inducing transmembrane transport calcium influx: (a) Calcium fluxes at voltage-gated calcium channel models C1, C2, ..., C12 in cell membrane under the terahertz irradiation with pulse duration of 50 ps and frequency of 2.5 THz; (b) enlarged view in 1 ps during terahertz irradiation in panel (a)^[14].

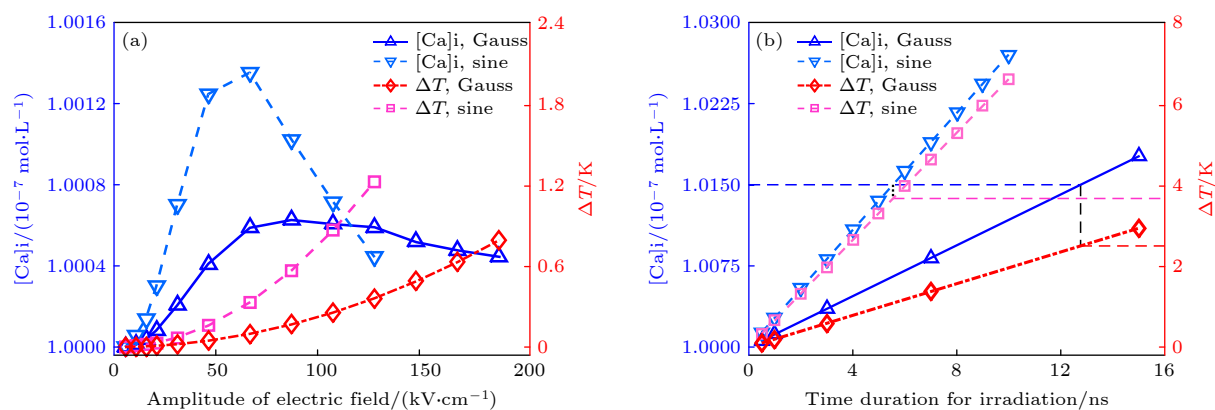


图3 相比于低频太赫兹正弦波辐照(图中sine)时,低频太赫兹高斯脉冲辐照(图中Gauss)下减小对压控钙离子通道的抑制效应且伴随的系统温度增加量更小, ($[Ca]_i$ 表示太赫兹电磁辐照下,细胞膜压控钙离子通道开启产生的跨膜运输的钙离子流引起的浓度增加后的细胞内钙离子浓度, ΔT 表示太赫兹辐照下细胞系统中最大温度升高值) (a) 太赫兹高斯脉冲辐照下相比于太赫兹正弦波辐照时 $[Ca]_i$ 随太赫兹辐照的电场幅度的变化曲线更加平缓,说明减小了对压控钙离子通道的抑制效应; (b) 太赫兹高斯脉冲辐照下相比于太赫兹正弦波辐照时在引起相同 $[Ca]_i$ 增加量时伴随的 ΔT 更小^[18]

Fig. 3. The reduction in the inhibition effect on voltage-gated calcium channel and in the concurrent system temperature rise in the case of low-frequency terahertz Gauss pulse irradiation ('Gauss' in the figure) compared with low-frequency terahertz sine wave irradiation ('sine' in the figure). $[Ca]_i$ is the intracellular calcium concentration after increase induced by the transmembrane transport calcium flux due to the activation of voltage-gated calcium channel in cell membrane under terahertz electromagnetic irradiation, ΔT is the maximum temperature rise in the cell system under terahertz irradiation. (a) THz Gauss pulse flattens more the relation curve of $[Ca]_i$ with terahertz-irradiated electric field amplitude compared with THz sine wave irradiation, and it indicates the reduction in the inhibition effect on voltage-gated calcium channel. (b) To raise the $[Ca]_i$ to a same amount, terahertz Gauss pulse irradiation induces much less concurrent ΔT than terahertz sine wave irradiation^[18].

压控钙离子通道的抑制效应,并且在引起相同的钙离子浓度增加量的情况下(如图3(b)所示),太赫兹高斯脉冲辐照时的温度增加量更小,故而在对压控钙离子通道的钙离子流调控中更加不易引起附带的热效应。

2018年,Wei等^[15]采用太赫兹电磁场对患有中度精子活力不足的病人的精子细胞进行辐照,实验有关的详细内容列在表1中,实验观察到太赫兹辐照下精子细胞内钙离子浓度增大、精子活力显著增强。当在细胞外溶液中添加硝苯地平(Nifedipine)阻断细胞膜压控钙离子通道,或者添加钙离子螯合剂乙二醇二乙醚二胺四乙酸(ethylene glycol tetraacetic acid, EGTA)减小细胞外钙离子浓度时(如图4所示),精子活力增强的效应减弱了,尽管他们没有测量太赫兹辐照下阻断压控钙离子通道时细胞内的钙离子浓度并与未阻断时进行比较分析,但是通过太赫兹辐照下压控钙离子通道对精子活力效应的这一影响,侧面印证了太赫兹辐照能够开启细胞膜压控钙离子通道,增大细胞内的钙离子浓度。

2020年,薄文斐^[54]推导了在通道蛋白分子层面的生理离子与太赫兹场之间的电磁相互作用理论,

在符合准静磁问题的低频太赫兹辐照下,结合压控钙离子通道蛋白的简化空间结构物理模型,根据麦克斯韦方程组电场边界条件,推导出低频太赫兹电磁辐照下通道蛋白内侧与溶液环境分界面的电极化响应,然后采用布朗动力学方法,对低频太赫兹辐照下钙离子在通道轴线上输运的动力学过程进行数值仿真,揭示出太赫兹辐照能够促使钙离子跨越通道内的能量势垒,引起钙离子跨膜运输的物理过程,也印证了太赫兹辐照能够开启压控钙离子通道。2021年,Guo等^[55]采用空间结构更为精细复杂的物理模型对压控钙离子通道蛋白进行模拟,结果如图5(a)所示。通过布朗动力学方法对低频太赫兹辐照下通道内单个和多个钙离子的运动及轨迹进行数值仿真,图5(b)中的结果说明钙离子输运的速率随辐照电场的幅度和频率增大而显著增大,此外,结果还说明钙离子跨膜运输过程的时间尺度在皮秒量级,对应的频率处在太赫兹范围。

2021年,Li等^[56]构建了压控钙离子通道的分子动力学物理模型,采用分子动力学仿真的方法,对42.55和52.61 THz电磁辐照下的压控钙离子通道蛋白分子进行仿真模拟,这两个频率分别为通道内羧基原子基团($-\text{COO}^-$)和羰基原子基团

(—C=O) 的共振频率, 发现辐照能够改变通道内钙离子的自由能分布、减小钙离子跨膜运输的自由

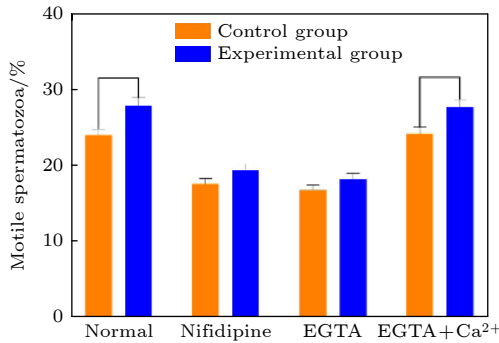
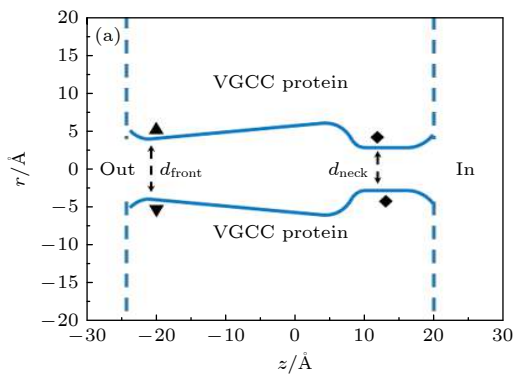


图4 硝苯地平阻断压控钙离子通道或者EGTA减小细胞外钙离子浓度时太赫兹电磁辐照对精子活力的影响结果图. 100 μL 清洗过的精子细胞培养在磷酸缓冲盐溶液中, 不再添加任何溶液时为正常组 (Normal 组), 在该溶液中添加 30 mmol/L 硝苯地平溶液时为 Nifedipine 组, 添加 1 mmol/L EGTA 溶液时为 EGTA 组, 添加 1 mmol/L EGTA 且还添加钙离子时为 EGTA+Ca²⁺ 组. 10 min 后实验组辐照 60 min. 太赫兹辐照后采用计算机辅助精子分析对精子活力进行测量. 精子样本采样自 10 位中度精子活力不足的病人, 每位样本均分给各组. * $p < 0.05$ [15]

Fig. 4. Effect of terahertz electromagnetic irradiation on sperm motility in the case of blocking voltage-gated calcium channels with nifedipine or reducing the extracellular calcium concentration with EGTA. 100 μL washed sperm cells were incubated with phosphate-buffered saline with nothing (Normal), 30 mmol/L nifedipine (Nifedipine), 1 mmol/L EGTA (EGTA), or 1 mmol/L EGTA supplemented with calcium ions (EGTA+Ca²⁺). Then 10 minutes later, experimental groups were irradiated for 60 minutes. Sperm motility was measured using computer-assisted semen analysis after the terahertz irradiation. Sperm samples were taken from 10 mild asthenospermia patients and each sample was divided into all groups. * $p < 0.05$ [15].



能, 从而增强压控钙离子通道对钙离子的通透性, 该建模与仿真研究首次在蛋白分子的原子基团层面, 说明通道内羧基和羰基共振频率的中红外波辐照也能够增强压控钙离子通道对钙离子的通透性, 从而增大钙离子通道的电导、促进钙离子的跨膜运输.

3.1.2 太赫兹辐照下细胞膜压控钾离子通道的离子跨膜运输

细胞膜压控钾离子通道是神经细胞、肌细胞等细胞中钾离子跨膜运输的重要离子通道, 在产生和传输动作电位的过程中发挥着重要的作用 [57]. 2021 年, Liu 等 [19] 采用膜片钳技术记录小鼠前额叶皮层切片中锥体细胞的动作电位波形, 实验有关的详细内容列在表 1 中, 研究发现在压控钾离子通道内羰基共振频率 53.53 THz 的电磁波 (5.6 μm 中红外波) 辐照期间, 能够增大压控钾离子通道的钾离子流、变窄锥体细胞的动作电位波形, 从而产生对神经信号的调节效应 (如图 6 所示), 当撤去 53.53 THz 电磁波辐照时调节效应消失, 当再次辐照时调节效应再次出现, 因而调节效应表现出可逆性和可重复产生的性质.

3.1.3 太赫兹辐照下细胞膜主动运输通道的离子跨膜运输

细胞膜上主动运输离子通道通过消耗细胞新陈代谢中产生的能量进行主动离子跨膜运输, 维持着细胞膜两侧各种离子的平衡浓度 [58,59]. Bo 等 [18,53] 研究发现低频太赫兹电磁辐照能够引起细胞膜主

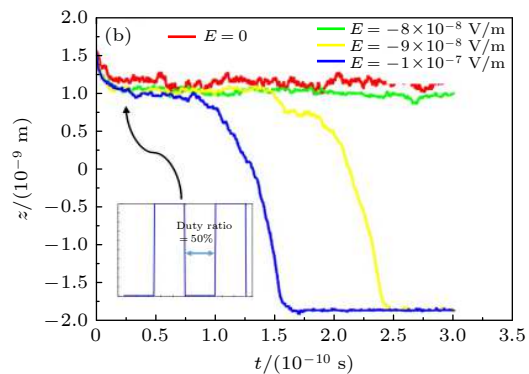


图5 低频太赫兹辐照下压控钙离子通道内钙离子跨膜运输的布朗动力学仿真 (a) 压控钙离子通道蛋白的布朗动力学二维模型结构, ▲表示偶极子, ◆表示负电荷残基; (b) 不同电场幅值的 1 THz 重频脉冲串辐照下通道方向上钙离子跨膜运输的运动轨迹线 [55]

Fig. 5. Brownian dynamics simulation of calcium ion transmembrane transport in voltage-gated calcium channel under low-frequency terahertz irradiation: (a) Brownian dynamics two-dimensional structure model of a voltage-gated calcium channel protein. ▲ denotes dipole, ◆ denotes negative charge residues; (b) the motion trajectories of calcium ion transmembrane transport in the direction of the channel irradiated by 1 THz pulse train with different electric field amplitudes [55].

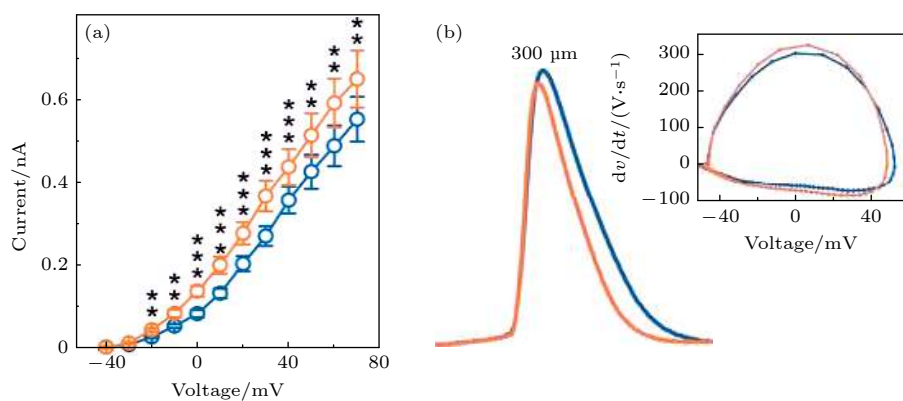


图6 距离辐射源 $300\ \mu\text{m}$ 处 $53.53\ \text{THz}$ 电磁波 ($5.6\ \mu\text{m}$ 中红外波) 辐照前以及辐照期间锥体细胞压控钾离子通道的电流-电压曲线以及动作电位波形图 (辐照前的曲线标示为蓝色, 辐照期间的曲线标示为橘黄色) (a) 细胞膜压控钾离子通道对钾离子跨膜运输的电流-电压曲线; (b) 锥体细胞动作电位波形和其相位图^[19]

Fig. 6. Current-voltage curves of voltage-gated potassium channel and action potential waveform in pyramidal cells before and during high-frequency terahertz electromagnetic irradiation in midinfrared frequency range at $300\ \mu\text{m}$ away. The curves before the irradiation are shown in blue, and the curves during the irradiation are shown in orange. (a) Current-voltage curves of potassium ion transmembrane transport in voltage-gated potassium channel in cell membrane. (b) Action potential waveforms and their phase plots in pyramidal cells^[19].

动运输的钙离子通道 (也叫细胞膜钙离子泵) 开启, 对钙离子进行跨膜运输. 此外, 低频太赫兹辐照期间主动运输的钙离子流相比于压控钙离子通道的钙离子流很小, 在辐照期间这部分钙离子流及其对细胞内钙离子浓度变化的影响可以忽略^[18,53].

3.2 太赫兹辐照下细胞膜上磷脂膜的大分子和离子跨膜运输

近年来, Cherkasova 等^[41] 和 Zapara 等^[60] 研究者们观察到, 太赫兹电磁辐照能够引起染料分子和血红蛋白分子等细胞膜不通透的大分子发生跨膜运输, 因而猜想太赫兹辐照下细胞膜产生膜穿孔, 又因为这些大分子均溶于水, 故而认为细胞膜穿孔中形成了亲水孔, 即细胞膜上形成了水溶液通透的穿孔, 产生的亲水孔在一段时间后能够闭合, 使细胞膜恢复到对大分子不通透的状态, 并且没有伴随温度的显著变化. 相关实验的详细内容如表 1 所列. 为了实现太赫兹生物效应的应用, 需要明晰这一过程产生的机理.

2018 年, Tang 等^[61] 采用分子动力学仿真的方法, 建立磷脂双分子层膜的细胞膜片段模型体系, 分别在太赫兹重复频率的皮秒电场脉冲串和太赫兹频率的正弦电场辐照下, 通过观察贯通膜两侧的水桥是否形成来判断膜穿孔是否形成, 仿真了磷脂膜界面水和系统中体相水的水分子偶极矩变化以及系统总势能变化, 结果表明在 $0.1\text{--}0.9\ \text{THz}$

的低频太赫兹辐照下, 当辐照电场的幅值不是特别大时, 太赫兹重频的电场脉冲串能够引起膜穿孔, 而太赫兹正弦电场却没有引起膜穿孔, 这两种辐照方式的区别在于正弦电场辐照中辐照电场的方向会随着正弦函数周期不断地反向, 而电场脉冲串辐照中辐照电场的方向不会反向, 故而正弦电场辐照只包含太赫兹频率分量, 而电场脉冲串包含太赫兹频率以及直流分量. 此外, 2015 年, Vernier 等^[62] 也采用一种皮秒电脉冲对太赫兹辐照下磷脂双分子层膜产生穿孔的过程进行了分子动力学仿真, 不过他们所采用的包含正负双极性的单个 $320\ \text{ps}$ 电脉冲的电磁频率大多集中在 MHz 及更低的频率范围, 其 GHz 及 THz 分量相对较少.

2020 年, Tang 等^[16] 采用分子动力学仿真的方法, 对太赫兹重频的包含正、负双极性的皮秒脉冲串辐照下磷脂双分子层膜的穿孔进行深入研究, 仿真结果说明, 双极性皮秒太赫兹脉冲串辐照下不易发生膜穿孔的原因是膜界面水分子随着双极性皮秒脉冲串电场的反转而持续地翻转和重新取向, 使得水分子不能够朝着一个方向持续运动而脱离磷脂和水的分界面, 双极性皮秒脉冲串比单极性皮秒脉冲串更加不易发生膜穿孔的特性, 说明了太赫兹重频的双极性皮秒脉冲串辐照具有对穿孔效应的双极消除作用. 同年, Tang 等^[63] 采用分子动力学仿真的方法, 进一步研究了如图 7(a) 所示的磷脂双分子层膜上嵌有一个 KcsA 钾离子通道蛋白

表1 太赫兹辐照下细胞膜生物效应的实验详细内容
Table 1. Experimental details about the biological effects of terahertz irradiation on cell membrane.

光源类型	光源波段	光源功率及方式 (脉冲/连续)	光源极化情况	实验目的	实验载体	实验结果	参考文献
光导天线	0.1—3 mm (0.1—3 THz)	平均功率密度约 60 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, /(辐照 时间60 min)	—	研究太赫兹 辐照对精子 的影响	精子细胞	太赫兹辐照增强精子活力(相比如对照组 增大21%)、增加细胞内钙离子浓度(钙 离子标记物的荧光强度相比如对照组增加 21%); 当去掉细胞外钙离子或阻断细胞 膜压控钙离子通道时, 该效应的结果与 对照组相比不具有统计显著性	[15]
量子级联 激光器	5—11 μm (27—60 THz)	距离激光器光源 300 μm 处功率密度为 0.003 $\mu\text{W}/\mu\text{m}^2$, 脉冲 (100—500 ns脉宽, 10—100 kHz 重复频率, 辐照时间10—200 s)	—	研究特定波长 的中红外波能 否对离子通道 活动、神经信号 和运动感觉行 为产生非热的 调节效应	小鼠前额 叶皮层切 片中锥体 细胞, 斑 马鱼幼体	5.6 μm 波长(53.53 THz)电磁波辐照期 间能够非热地增大压控钾离子通道的钾 离子流(电流-电压曲线斜率相比如对照组 增大9%)、使锥体细胞的动作电位波形 变窄(相比如对照组减小21%), 当停止辐 照时调节效应消失, 再次辐照时调节效 应再次出现. 对于紫外光刺激引起的斑 马鱼C状弯曲的惊跳反应, 5.6 μm 波长 辐照抑制了弱紫外光刺激下惊跳反应、 而增强了强紫外光刺激下的惊跳反应 (惊跳反应中鱼尾部的角度-紫外光强度 曲线斜率相比如对照组增大109%, 尾部的 角速度-紫外光强度曲线斜率相比如对 照组增大116%)	[19]
自由 电子 激光器	130和150 μm (2.3 和2.0 THz)	平均功率密度 0.5—20 mW/cm^2 , 脉 冲(30—100 ps脉宽, 4.6—11.2 MHz重复频 率, 2.3 THz时辐照时间 0.6 min, 2.0 THz时辐 照60 min)	—	研究太赫兹辐 照能否引起细 胞膜完整性、屏 障特性功能的 改变	离体培养 的静水椎 实螺神经 细胞	2.3 THz辐照能够引起细胞膜可逆的穿 孔(相比如对照组增大87%), 将细胞外染 料分子导入细胞内, 引起细胞膜屏障特 性及完整性的改变; 2.0 THz没有引起 细胞膜穿孔	[41,60]
返波 管	0.9—1.7 mm (0.18—0.33 THz)	3 mW/cm^2 , /(辐照时 间180 min)	—	研究太赫兹辐 照对血细胞的 影响	红细胞	太赫兹辐照引起红细胞渗透压的减小, 血红蛋白大分子从红细胞内释放进入细 胞外溶液环境	[41]
自由 电子 激光器	130 μm (2.3 THz)	平均功率密度 0.5—20 mW/cm^2 , 脉 冲(30—100 ps脉宽, 4.6—11.2 MHz重复频 率, 辐照时间30 s)	—	检测2.3 THz辐 照下细胞膜穿 孔能否由膜上 激活的氧化代 谢物导致	离体培养 的静水椎 实螺神经 细胞	添加抗氧化剂后细胞膜穿孔的效应减弱 (相比如对照组减小93%), 抗氧化剂能够 作为细胞膜通透性改变的调节因子, 保 护细胞不受这一过程的不利效应的影响	[60]

时对太赫兹重频的皮秒脉冲串辐照下膜穿孔的影响, 仿真结果显示通道蛋白分子本身没有发生穿孔, 穿孔发生在磷脂双分子层膜上, 如图7(b)所示. 另外, 通道蛋白能够影响磷脂双分子层膜的平均穿孔发生时间, 且影响作用与分子动力学仿真中包含钾离子通道的磷脂膜的体系大小有关, 仿真结果还说明, 蛋白质在皮秒脉冲串辐照或者没有电场辐照时相比在常数电场辐照时振荡更加剧烈, 并且随重频的增大蛋白质振荡增强.

2021年, Bo等^[64]在细胞层面的生理离子与太赫兹场电磁相互作用理论^[53]的基础上, 充分考虑细胞膜容性离子电流、离子通道蛋白的净离子电流和膜穿孔形成的亲水孔对离子跨膜运输的离子电流, 在整个细胞层面(如图8(a)所示), 研究了膜穿

孔对离子跨膜运输中的细胞膜通透性电导的影响, 数值结果如图8(b)所示, 结果显示出太赫兹重频的皮秒高斯脉冲串辐照下, 细胞膜的电导首先在细胞中垂直于太赫兹电场的细胞膜处增大, 然后膜电导增大的现象从垂直于太赫兹电场的细胞膜处朝着平行于太赫兹电场的细胞膜处逐渐出现, 表明在太赫兹辐照下垂直于太赫兹电场的细胞膜区域比平行于太赫兹电场的膜区域更加易于产生膜穿孔. 此外, 数值结果还表明, 在垂直于太赫兹电场的细胞膜区域中, 当太赫兹电场的方向与膜电位生物电场的方向相同时细胞膜更加容易产生穿孔, 并且膜穿孔形成的时间随太赫兹电场强度的增大而减小, 而膜电导随着太赫兹电场强度的增大而增大.

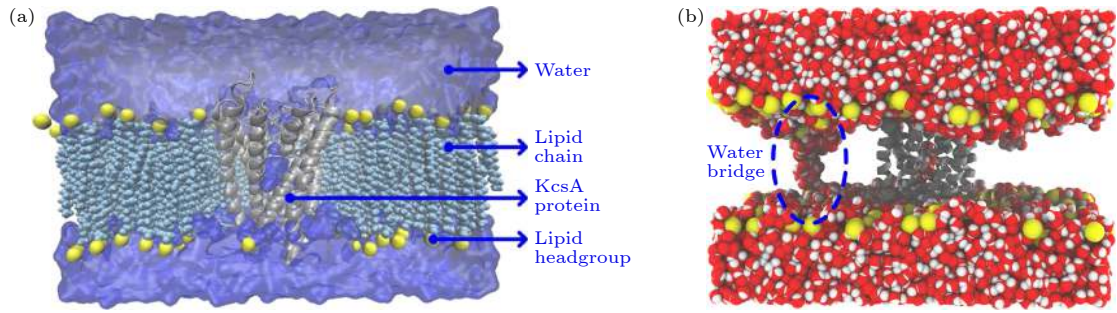


图 7 太赫兹重频的皮秒脉冲串辐照下嵌有 KcsA 钾离子通道蛋白的磷脂双层膜片段穿孔的分子动力学仿真 (a) 嵌有 KcsA 钾离子通道蛋白的磷脂双层膜片段的分子动力学模型, 黄色小球表示磷脂头部基团, 浅蓝色球珠链表示磷脂分子链, 灰色螺旋结构为 KcsA 通道蛋白, 水分子用透明色表示; (b) 0.9 THz 重频的皮秒脉冲串辐照下 4.24 ns 时刻水桥形成, 产生膜穿孔^[63]

Fig. 7. Molecular dynamics simulation of electroporation of phospholipid bilayer membrane inserted with a KcsA potassium channel protein irradiated by picosecond pulse trains (psPT) with terahertz repetition frequency. (a) Molecular dynamics simulation model of phospholipid bilayer membrane inserted with a KcsA potassium channel protein. The phospholipid headgroups are represented as yellow balls, the lipid chains are represented as light blue beaded chains, the KcsA channel is shown as gray helical structure, and water is shown as transparent. (b) Membrane electroporation forms by the formation of water bridge at 4.24 ns with the applied psPT with 0.9 THz^[63].

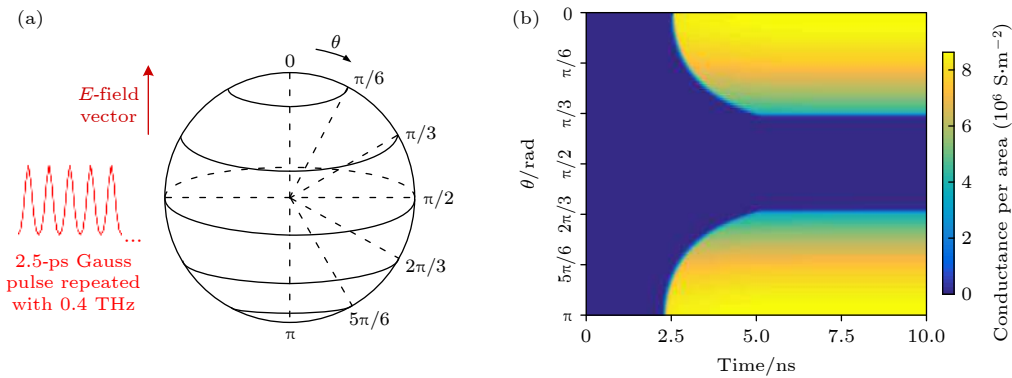


图 8 太赫兹重频的皮秒高斯脉冲串辐照下细胞膜穿孔形成的亲水孔对跨膜运输的离子的电导的影响 (a) 0.4 THz 重复频率的 2.5 ps 高斯脉冲串辐照单个细胞的模型示意图, θ 表示球坐标系中的极角, 辐照的电场矢量表示为红色箭头; (b) 细胞膜亲水孔形成引起的细胞不同 θ 处细胞膜对跨膜运输的离子的电导密度随时间的变化; 电导密度的大小由右侧颜色条表示, 单位为 S/m^2 ^[64]

Fig. 8. Effect of picosecond Gauss pulse train with terahertz repetition frequency on the conductance of transmembrane transport ions due to the formation of hydrophilic pores by membrane electroporation: (a) Schematic illustration of the model of a cell irradiated by 2.5 ps Gauss pulse train with repetition frequency of 0.4 THz. θ is the polar angle in spherical coordinate system, the electric field E -field vector of irradiation is shown as red arrow. (b) Membrane conductance per area to the transmembrane transport ions at different θ of the cell versus time because of the formation of cell membrane hydrophilic pores. Conductance per area is shown by color bar on the right side in S/m^2 ^[64].

4 太赫兹辐照下细胞膜生物效应的潜在应用及其作用

4.1 太赫兹电磁波辐照作为生命医药的潜在应用

细胞膜上离子的跨膜运输在生物活动和功能中发挥着重要的作用, 例如, 钙离子跨膜运输引起细胞内钙离子浓度的增大能够促进细胞的分裂以及增强精子的活力^[65,66], 在无创的、非电离的太赫兹电磁辐照下钙离子发生跨膜运输增大细胞内的

钙离子浓度^[14,15,18,53], 从而促进受损伤生物组织中细胞的分裂和新生细胞的生成, 产生类似于生命医药的功能作用, 有助于加速受损伤生物组织的康复; 此外, 太赫兹电磁辐照增大细胞内的钙离子浓度亦有助于精子活力不足的康复^[15]. 故而太赫兹电磁辐照调节细胞膜的离子跨膜运输, 能够实现太赫兹辐照作为一种生命医药的应用.

4.2 太赫兹电磁波辐照调节神经生物活动功能的潜在应用

钙离子、钠离子和钾离子的跨膜运输也是神经

活动的基础, 钙离子跨膜运输增大细胞内的钙离子浓度能够引起神经递质的释放, 引发神经细胞之间的通信, 而钠离子和钾离子的跨膜运输能够产生和传输细胞膜的动作电位, 实现神经细胞内电信号的通信^[57], 太赫兹电磁辐照调节细胞膜离子通道蛋白的开启和关闭状态^[14,18,19,53,55,56], 能够调节离子的跨膜运输产生对神经电活动的调节作用, 例如调节细胞膜压控钾离子通道引起动作电位波形的变化, 实现太赫兹电磁辐照在脑功能及神经调节中的应用^[19].

另外, 太赫兹电磁辐照还能够使细胞膜的磷脂膜部分产生亲水孔^[16,41,60,61,63,64], 不仅有助于药物分子等物质的跨膜运输, 而且也会引起离子的跨膜运输^[64], 因而太赫兹辐照调节磷脂膜产生可闭合的亲水孔可以对神经生物活动等进行辅助调节.

4.3 太赫兹电磁波辐照在人工智能领域的潜在应用

太赫兹波段的短波段(中红外波段)能够通过神经细胞轴突的髓鞘结构、以及髓鞘间的郎飞氏节进行传输, 由于中红外波对生物组织具有较好的穿透性, 所以在人机/脑机通信中不需要植入电极或者其他设备^[24], 而太赫兹波段作为潜在的第六代(sixth-generation, 6G)通信的电磁波段, 具有超宽带通信的特性, 其带宽在理论上比毫米波波段的带宽大3个数量级^[26,67], 因此, 太赫兹电磁波为无创的人机/脑机接口提供了信息交互的超宽带通信信道.

另外, 细胞内钙离子、钠离子和钾离子等生命离子的浓度亦是脑记忆、脑信息处理以及信息计算等脑认知功能中信息存储的重要单元和信息参数^[68-70], 太赫兹电磁辐照下离子的跨膜运输能够引起神经细胞内这些重要离子的浓度改变^[14,18,19,53], 从而实现太赫兹电磁波以无创、非电离辐照的方式在脑认知机理研究中的应用, 进而在生物脑启发的人工智能发展中发挥应用.

5 总结和展望

太赫兹科学技术与生物科学相结合的深入发展不断展现和说明了太赫兹电磁波广泛而重要的应用价值, 太赫兹生物效应研究不但揭示出太赫兹电磁波辐照应用具有安全性, 而且说明太赫兹电磁

波在生命医药、神经调节以及人工智能等重要领域也具有新的重要科学和应用价值. 太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应是大部分太赫兹生物效应产生的机理, 而细胞膜也是太赫兹电磁辐照时首先感应到太赫兹电磁场的细胞结构.

近年来研究者们对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应进行了广泛、深入的研究, 揭示了太赫兹辐照下磷脂膜介电响应特性受细胞膜与水溶液环境分界面上结合水的影响作用以及结合水的物理特性, 发现了太赫兹电磁辐照时能够开启细胞膜上压控钙离子通道、压控钾离子通道、以及主动运输的钙离子通道从而对生命离子进行跨膜运输的科学现象, 以及太赫兹电磁辐照能够在细胞膜的磷脂膜部分产生亲水孔从而对大分子和离子进行跨膜运输的科学现象, 引起的离子和大分子的跨膜运输能够实现对神经活动等生物活动功能的调节作用, 为太赫兹电磁波辐照在生命医药、以及在神经调节和人工智能等重要领域的应用奠定了重要的基础.

尽管研究者们对太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应开展了大量的研究, 但是相关的实验研究较为缺乏, 有待开展大量研究. 现阶段的实验研究能够说明 2.3 THz 的电磁波辐照能产生可逆的神经细胞的细胞膜穿孔^[41,60], 0.1—3 THz 的电磁波辐照能够开启细胞膜压控钙离子通道, 引起精子细胞活力的增强^[15], 53.53 THz 的电磁波能够与压控钾离子通道内的羰基发生共振, 从而开启神经细胞的细胞膜压控钾离子通道^[19], 但是由于压控钙离子通道中负责门控作用的原子基团在 0.1—3 THz 频率范围内没有显著的共振频率峰^[56], 因此在这一频率范围内压控钙离子通道的开启不太可能由太赫兹波发生的频率共振引起, 对于非共振太赫兹频率下压控钙离子通道开启的机理需要进一步研究, 如压控钙离子通道的开启是太赫兹辐照直接开启、还是通过开启压控钠离子通道而开启、还是通过产生细胞膜穿孔而开启等; 进而研究非共振太赫兹波, 特别是 0.1—10 THz 波段的非共振太赫兹波对细胞膜压控钠离子通道、压控钾离子通道、压控钙离子通道和膜穿孔的调节作用及规律, 研究这些压控离子通道开启以及膜穿孔形成的太赫兹电磁辐照阈值条件等. 在广义太赫兹波段的短波段(中红外波段)中, 也需要进一步研究太赫兹辐照的电磁频率对细胞膜压控离子通道的调节作用及规律, 并且探索研究太赫兹辐照频率没处于压控离子通

道中负责门控作用的原子基团的共振频率时,短波段的太赫兹波与压控离子通道蛋白及磷脂膜之间电磁相互作用的物理过程和机理。

在太赫兹辐照下细胞膜介电响应特性的实验研究中,现阶段均是采用类细胞膜磷脂成分的磷脂分子在水溶液中形成仿生物膜的磷脂膜对细胞膜的介电响应特性进行研究^[43–46],未来需要设计实验,对生物细胞的细胞膜进行提取并且提纯,在细胞膜两侧处于标准生理盐溶液的环境下对细胞膜的介电响应特性进行实验测量和研究,并且对不同类型生物细胞的细胞膜介电响应特性进行实验测量和相互对比研究。

由于细胞膜在生物活动和功能中发挥着非常重要的作用,现阶段太赫兹电磁辐照下细胞膜生物效应研究的进展成果和科学发现只可谓冰山一角,为了实现太赫兹电磁波辐照的广泛应用,大量未知的细胞膜生物效应及相关机理有待进一步研究和揭示,包括:揭示脑认知过程微观物理机理的理论和实验研究,如通过太赫兹辐照下量子生物学的发展,在原子层面揭示细胞及分子层面脑认知产生及信息处理过程的微观物理机理;太赫兹电磁波辐照在脑认知机理探索及人机/脑机信息交互中应用的细胞模型构建与发展基础研究;基于太赫兹的体域网构建和人机/脑机交互应用研究等。尽管太赫兹电磁波辐照应用的道路上还存在诸多未知的研究需要探索,但是有充分理由相信,经过我国科技工作者的不断努力,相关具有国际领先水平的研究成果必将为我国建设科技强国做出重要贡献。由于作者自身水平有限,加之太赫兹辐照下细胞膜生物效应的研究尚属于新兴的前沿交叉领域,发展时间短、涉及学科门类众多,文中难免不当之处或参考文献的挂一漏万,如蒙专家和读者谅解并指出,作者不胜感激。

参考文献

[1] Liu S G 2006 *China Basic Sci.* **1** 7 (in Chinese) [刘盛纲 2006 中国基础科学 **1** 7]
 [2] Liu S G, Zhong R B 2009 *J. Univ. Electron. Sci. Technol. China* **38** 481 (in Chinese) [刘盛纲, 钟任斌 2009 电子科技大学学报 **38** 481]
 [3] Feng H, Li F, Chen T N 2013 *J. THz Sci. Electron. Inform. Technol.* **11** 827 (in Chinese) [冯华, 李飞, 陈图南 2013 太赫兹科学与电子信息学报 **11** 827]
 [4] Zhou J, Liu S G 2014 *Mod. Appl. Phys.* **5** 85 (in Chinese) [周俊, 刘盛纲 2014 现代应用物理 **5** 85]

[5] Mao L, Liu Y, Tian H Y, Yang K, Zhang Y, Fu W L 2018 *Int. J. Lab. Med.* **39** 74 (in Chinese) [毛莉, 刘羽, 田晖艳, 杨柯, 张阳, 府伟灵 2018 国际检验医学杂志 **39** 74]
 [6] Hou H Y, Fu Z P, Li G D, Yang J Y, Ma K W 2015 *Prog. Biomed. Eng.* **36** 99 (in Chinese) [侯海燕, 符志鹏, 李光大, 杨建英, 麻开旺 2015 生物医学工程学进展 **36** 99]
 [7] He M X, Chen T 2013 *J. Electron. Meas. Instrum.* **26** 471 (in Chinese) [何明霞, 陈涛 2013 电子测量与仪器学报 **26** 471]
 [8] Dalzell D R, McQuade J, Vincelette R, Ibey B, Payne J, Thomas R, Roach W P, Roth C L, Wilmlink G J 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620M
 [9] Yi R H, Peng R Y, Wang B, Zhao L 2018 *Chin. J. Radiol. Med. Prot.* **38** 230 (in Chinese) [伊如汉, 彭瑞云, 王波, 赵黎 2018 中华放射医学与防护杂志 **38** 230]
 [10] Xie P F, Liu X D, Sun Y W 2019 *Chin. J. Lasers* **46** 0614013 (in Chinese) [谢鹏飞, 刘旭东, 孙怡雯 2019 中国激光 **46** 0614013]
 [11] Ostrovskiy N V, Nikituk C M, Kirichuk V F, Krenitskiy A P, Majborodin A V, Tupikin V D, Shub G M 2005 *Joint 30th Intl. Conf. on Infrared and Millimeter Waves & 13th Intl. Conf. on Terahertz Electronics* Williamsburg, USA September 19–23, 2005 p301
 [12] Kirichuk V F, Andronov E V, Mamontova N V, Tupicin V D, Mayborodin A V 2008 *Bull. Exp. Biol. Med.* **146** 293
 [13] Chen T Y, Yang Y C, Sha Y N, Chou J R, Liu B S 2015 *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2015** 207245
 [14] Bo W, Xu J, Tang J, Yang Y, Ma J, Wang Z, Gong Y 2017 *IRMMW-THz Cancun, Mexico, August 27–September 01, 2017* p1
 [15] Wei C, Zhang Y, Li R, Wang S, Wang T, Liu J, Liu Z, Wang K, Liu J, Liu X 2018 *Biomed. Opt. Express* **9** 3998
 [16] Tang J, Ma J, Guo L, Wang K, Yang Y, Bo W, Yang L, Wang Z, Jiang H, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *Bba-Biomembranes* **1862** 183213
 [17] Wu K, Qi C, Zhu Z, Wang C, Song B, Chang C 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 7002
 [18] Bo W, Guo L, Wang K, Ma J, Tang J, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *IEEE Access* **8** 133673
 [19] Liu X, Qiao Z, Chai Y, Zhu Z, Wu K, Ji W, Li D, Xiao Y, Mao L, Chang C, Wen Q, Song B, Shu Y 2021 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **118** e2015685118
 [20] Zhang J, He Y, Liang S, Liao X, Li T, Qiao Z, Chang C, Jia H, Chen X 2021 *Nat. Commun.* **12** 2730
 [21] Kirichuk V F, Ivanov A N, Antipova O N, Krenitskiy A P, Mayborodin A V, Tupikin V D 2008 *Bull. Exp. Biol. Med.* **145** 75
 [22] Tsurkan M V, Smolyanskaya O A 2013 *APMC Seoul, Korea, November 5–8, 2013* p630
 [23] Bondar N P, Kovalenko I L, Avgustinovich D F, Khamoyan A G, Kudryavtseva N N 2008 *Bull. Exp. Biol. Med.* **145** 401
 [24] Liu G, Chang C, Qiao Z, Wu K, Zhu Z, Cui G, Peng W, Tang Y, Li J, Fan C 2019 *Adv. Funct. Mater.* **29** 1807862
 [25] Wang Y H, Wang L, Wu J Z 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 158703 (in Chinese) [王艳红, 王磊, 武京治 2021 物理学报 **70** 158703]
 [26] Hajiyat Z R M, Ismail A, Sali A, Hamidon M N 2021 *Optik* **231** 166415
 [27] Grade J, Haydon P, van der Weide D 2007 *Proc IEEE* **95** 1583
 [28] Liu G Z 2018 *Chin. Sci. Bull.* **63** 3864 (in Chinese) [刘国治 2018 科学通报 **63** 3864]
 [29] Fröhlich H 1980 *Adv. Electron. Electron Phys.* **53** 85
 [30] Ito H, Minamide 2010 *OECC Sapporo, Japan, July 5–9, 2010* p528

- [31] Geyko I A, Smolyanskaya O A, Sulatsky M I, Parakhuda S E, Sedykh E A, Odlyanitskiy E L, Khodzitsky M K, Zabolotniy A G 2015 *ECBO Munich, Germany, July 21–23, 2015* p95420E
- [32] Koyama S, Narita E, Shimizu Y, Shiina T, Taki M, Shinohara N, Miyakoshi J 2016 *Int. J. Environ. Res. Public Health* **13** 8
- [33] Wilmink G J, Rivest B D, Ibey B L, Roth C L, Bernhard J, Roach W P 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620L
- [34] Wilmink G J, Rivest B D, Roth C C, Ibey B L, Payne J A, Cundin L X, Grundt J E, Peralta X, Mixon D G, Roach W P 2011 *Laser Surg. Med.* **43** 152
- [35] Wilmink G J, Ibey B L, Roth C L, Vincelette R L, Rivest B D, Horn C B, Bernhard J, Roberson D, Roach W P 2010 *Proc. SPIE* **7562** 75620K
- [36] Borovkova M, Serebriakova M, Fedorov V, Sedykh E, Vaks V, Lichutin A, Sahnikova A, Khodzitsky M 2017 *Biomed. Opt. Express* **8** 273
- [37] Silva G A 2018 *Front. Neurosci.* **12** 843
- [38] Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser C A, Krieger M, Scott M P, Zipursky L, Darnell J 2003 *Molecular Cell Biology* (5th Ed.) (New York: W. H. Freeman)
- [39] Beneduci A, Cosentino K, Romeo S, Massa R, Chidichimo G 2014 *Soft Matter* **10** 5559
- [40] Romanenko S, Siegel P H, Wagenaar D A, Pikov V 2014 *J. Neurophysiol.* **112** 2423
- [41] Cherkasova O P, Serdyukov D S, Ratushnyak A S, Nemova E F, Kozlov E N, Shidlovskii Y V, Zaytsev K I, Tuchin V V 2020 *Opt. Spectrosc.* **128** 855
- [42] Xiang Z, Tang C, Chang C, Liu G 2020 *Sci. Bull.* **65** 308
- [43] Paparo D, Tielrooij K, Bakker H, Bonn M 2008 *TERA Alushta, Ukraine, October 2–4, 2008* p39
- [44] Paparo D, Tielrooij K J, Bakker H, Bonn M 2009 *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **500** 108
- [45] Hishida M, Tanaka K 2011 *Phys. Rev. Lett.* **106** 158102
- [46] Pan Y T, Lü J H 2017 *Laser Optoelectron. Prog.* **54** 043001 (in Chinese) [潘亚涛, 吕军鸿 2017 激光与光电子学进展 **54** 043001]
- [47] Yamada T, Takahashi N, Tominaga T, Takata S I, Seto H 2017 *J. Phys. Chem. B* **121** S322
- [48] Guo L, Bo W, Tang J, Wang K, Ma J, Yang Y, Jiang H, Wu Z, Zeng B Q, Gong Y B 2019 *Photonics & Electromagnetics Research Symposium-Fall (PIERS-Fall)* Xiamen, China, December 16–20, 2019 pp2426–2430
- [49] Zhu Z, Chang C, Shu Y, Song B 2020 *J. Phys. Chem. Lett.* **11** 256
- [50] Zhu Z, Chen C, Chang C, Song B 2021 *ACS Photonics* **8** 781
- [51] Sperelakis N 2001 *Cell Physiology Sourcebook: A Molecular Approach* (3rd Ed.) (Academic Press)
- [52] Jones S W 1998 *J. Bioenerg. Biomembr.* **30** 299
- [53] Bo W, Guo L, Yang Y, Ma J, Wang K, Tang J, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *IEEE Access* **8** 10305
- [54] Bo W F 2020 *Ph. D. Dissertation* (Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China) (in Chinese) [薄文斐 2020 博士学位论文 (成都: 电子科技大学)]
- [55] Guo L, Bo W, Wang S, Wang K, Tang J, Ma J, Gong Y 2021 *IRMMW-THz Chengdu, China, August 29–September 3, 2021* p1
- [56] Li Y, Chang C, Zhu Z, Sun L, Fan C 2021 *J. Am. Chem. Soc.* **143** 4311
- [57] Malmivuo J, Plonsey R 1995 *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields* (Oxford: Oxford University Press)
- [58] Brini M, Carafoli E 2011 *CSH Perspect. Biol.* **3** a004168
- [59] Zushi I, Shimura M, Tamai M, Kakazu Y, Akaike N 1998 *Neuropharmacology* **37** 1053
- [60] Zapara T A, Treskova S P, Ratushniak A S 2015 *J. Surf. Invest-X-Ray* **9** 869
- [61] Tang J, Yin H, Ma J, Bo W, Yang Y, Xu J, Liu Y, Gong Y 2018 *J. Membrane Biol.* **251** 681
- [62] Vernier P T, Levine Z A, Ho M C, Xiao S, Semenov I, Pakhomov A G 2015 *J. Membrane Biol.* **248** 837
- [63] Tang J, Ma J, Guo L, Wang K, Yang Y, Bo W, Yang L, Jiang H, Wu Z, Zeng B, Gong Y 2020 *J. Membrane Biol.* **253** 271
- [64] Bo W, Che R, Guo L, Wang Y, Guo L, Gao X, Sun K, Wang S, Gong Y 2021 *IRMMW-THz Chengdu, China, August 29–September 3, 2021* p1
- [65] Lubart R, Friedmann H, Levinshal T, Lavie R, Breitbart H 1992 *J. Photochem. Photobiol., B* **15** 337
- [66] Deliot N, Constantin B 2015 *Bba-Biomembranes* **1848** 2512
- [67] Zhang L, Liang Y C, Niyato D 2019 *China Commun.* **16** 1
- [68] Forrest M D 2014 *Front. Physiol.* **5** 472
- [69] Forrest M D 2014 *Front. Comput. Neurosc.* **8** 86
- [70] Benarroch E E 2011 *Neurology* **76** 287

SPECIAL TOPIC—Terahertz biophysics

Research progress of biological effects of cell membrane under infrared and terahertz irradiation

Bo Wen-Fei[†] Che Rong[‡] Kong Lei Zhang Ming-Jie Zhang Xiao-Bo*(College of Information and Communication, National University of Defense Technology, Xi'an 710106, China)*

(Received 1 November 2021; revised manuscript received 8 December 2021)

Abstract

Irradiation of terahertz electromagnetic wave including its short-wave band in infrared wave shows broad and important application prospects in biological science due to its noninvasive and nonionizing nature. Cell membrane is an important biological barrier for keeping cell integrity and homeostasis, and it is also the cellular structure that electromagnetic fields act first on in the case of terahertz irradiation. The responses of cell membrane to the electromagnetic fields are the mechanisms for most of the biological effects of terahertz irradiation. First, in this paper are expatiated the application safety of terahertz irradiation and its new application prospects in life medicine, neural regulation and artificial intelligence. Then, systematically described are the researches and developments in the biological effects of cell membrane under terahertz electromagnetic irradiation from the following four aspects: the dielectric response characteristics of phospholipid membrane to terahertz electromagnetic irradiation, the transmembrane transport of ions through membrane ion channel proteins under the irradiation, the transmembrane transport of macromolecules and ions through phospholipid membrane under the irradiation, and the potential applications and role of biological effects of cell membrane under the irradiation. Meanwhile, introduced in this paper are the scientific discoveries that terahertz electromagnetic irradiation is able to activate voltage-gated calcium channels, voltage-gated potassium channels and active transport calcium channels in cell membrane and to create hydrophilic pores on the phospholipid membrane of cell membrane. Finally, the directions of future efforts to study the biological effects of cell membrane under terahertz irradiation are presented.

Keywords: biological effects of infrared and terahertz irradiation, membrane ion channel protein, electromagnetic field interaction, substance transmembrane transport

PACS: 87.50.U-, 87.50.uj, 87.64.km, 87.16.dp

DOI: 10.7498/aps.70.20212030

[†] Corresponding author. E-mail: bowf@foxmail.com

[‡] Corresponding author. E-mail: anion007@126.com